FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

ANNÉE 1894-1895 N° 50.

RECHERCHES SUR LA STRUCTURE

ET SUR LE

FONCTIONNEMENT DU SYSTÈME NERVEUX

DANS LA

RAGE PARALYTIQUE DU LAPIN

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 25 janvier 1895

PAR

François-Joseph-Alfred LETINOIS

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

Né à Albertville (Savoie), le 25 mars 1871

Examinateurs de la Thèse..	MM. FERRÉ	professeur,		*Président*
	LAYET	professeur,		
	MOUSSOUS	agrégé		*Juges*
	CASSAET	agrégé		

Le Candidat répondra à toutes les questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

BORDEAUX

IMPRIMERIE DU MIDI, P. CASSIGNOL

91, RUE PORTE-DIJEAUX, 91

1895

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

ANNÉE 1894-1895 N° 50.

RECHERCHES SUR LA STRUCTURE

ET SUR LE

FONCTIONNEMENT DU SYSTÈME NERVEUX

DANS LA

RAGE PARALYTIQUE DU LAPIN

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 25 janvier 1895

PAR

François-Joseph-Alfred LETINOIS

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

Né à Albertville (Savoie), le 25 mars 1871

Examinateurs de la Thèse..	MM. FERRÉ	professeur,	*Président*
	LAYET	professeur,	*Juges*
	MOUSSOUS	agrégé	*Juges*
	CASSAET	agrégé	*Juges*

Le Candidat répondra à toutes les questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

BORDEAUX

IMPRIMERIE DU MIDI, P. CASSIGNOL

91, RUE PORTE-DIJEAUX, 91

1895

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. PITRES..... Doyen.

PROFESSEURS

M. MICÉ..... } Professeurs honoraires
AZAM..... }

	Messieurs
Clinique interne	PICOT.
	PITRES.
Clinique externe	DEMONS.
	LANELONGUE.
Pathologie interne	DUPUY.
Pathologie et thérapeutique générales	VERGELY.
Thérapeutique	ARNOZAN.
Médecine opératoire	MASSE.
Clinique d'accouchements	MOUSSOUS.
Anatomie pathologique	COYNE.
Anatomie	BOUCHARD.
Anatomie générale et Histologie	VIAULT.
Physiologie	JOLYET.
Hygiène	LAYET.
Médecine légale	MORACHE.
Physique	BERGONIE.
Chimie	BLAREZ.
Histoire naturelle	GUILLAUD.
Pharmacie	FIGUIER.
Matière médicale	de NABIAS
Médecine expérimentale	FERRE.
Clinique ophtalmologique	BADAL.
Clinique des maladies chirurgicales des enfants	PIECHAUD.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

SECTION DE MÉDECINE	MOUSSOUS.
	DUBREUILH.
Pathologie interne et Médecine légale	MESNARD.
	CASSAET.
	AUCHE.
SECTION DE CHIRURGIE ET ACCOUCHEMENTS	POUSSON.
Pathologie externe	DENUCE.
	VILLAR.
Accouchements	RIVIÈRE.
	CHAMBRELENT.
SECTION DES SCIENCES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES	
Anatomie et Physiologie	PRINCETEAU.
	N.
Histoire naturelle	N.
SECTION DES SCIENCES PHYSIQUES	
Physique	SIGALAS.
Chimie et Toxicologie	DENIGES.
Pharmacie	BARTHE.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique int. des enf.	MM. MOUSSOUS	Maladies mentales	MM. RÉGIS.
Cliniq. des Maladies syphilitiques et cutanées	DUBREUILH	Pathologie externe	DENUCE
Cl. des mal. des fem.	BOURSIER	Accouchements	RIVIÈRE
Cliniq. des maladies des voies urin.	POUSSON	Chimie	DENIGÈS
Mal. du larynx, des oreilles et du nez	MOURE	Zoologie	BEILLE

Le Secrétaire de la Faculté : LEMAIRE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MES PARENTS, A MES MAITRES, A MES AMIS

Aux deux maîtres qui ont eu sur la direction de mon esprit dans l'étude médicale la plus grande influence : M. PITRES, professeur de clinique médicale, M. FERRÉ, professeur de médecine expérimentale. Pendant une année et demie passée auprès d'eux à l'hôpital ou au laboratoire j'ai appris mieux que des théories et des faits, j'ai appris à observer avec méthode, à apporter toujours l'esprit critique dans l'appréciation des opinions. Je leur suis très reconnaissant de la bonté qu'ils m'ont toujours témoignée; je regrette que ce travail ne soit digne d'eux.

A. LETINOIS.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543507_0054

PRÉFACE

Ce travail a été fait au laboratoire de médecine expérimentale de la Faculté de Bordeaux. M. le professeur Ferré m'y fit, il y a plus d'une année, le meilleur accueil et depuis, dans toutes mes recherches, constamment il me conseilla, me guida, ne se refusant à aucune peine.

Il m'engagea à entreprendre l'étude histologique du système nerveux dans la rage expérimentale du lapin, en profitant des observations antérieures, les vérifiant et les complètant par mes observations personnelles. Je commençai dès le mois d'octobre 1893. L'étude des lésions m'amena à l'étude des symptômes, des rapports entre les symptômes et les lésions, plus tard du mode de production de ces lésions. J'expose ici les résultats des recherches que j'ai faites sur ces différents points en y ajoutant le résumé des travaux antérieurs qu'il importe de connaître, soit parce qu'ils viennent à l'appui des opinions que je défends soit parce qu'ils semblent les contredire.

Ce travail est divisé en cinq chapitres :

I. Revue générale des travaux parus sur l'anatomie pathologique du système nerveux dans la rage.

II. Les méthodes histologiques que j'ai employées.

III. Exposé des résultats de mes recherches histologiques.

IV. Le fonctionnement du système nerveux dans la rage d'après les observations antérieures et mes propres recherches. Rapports entre l'état et le fonctionnement.

V Sur la pathogénie des lésions.

Mes recherches sont restées incomplètes sur bien des points. Il pourra sembler que quinze mois de travail ont été bien mal employés. Pour moi, trop heureux d'avoir triomphé d'une partie des difficultés techniques rencontrées, je ne les regrette point.

RECHERCHES SUR LA STRUCTURE

ET SUR LE

FONCTIONNEMENT DU SYSTÈME NERVEUX

DANS LA

RAGE PARALYTIQUE DU LAPIN

CHAPITRE PREMIER

Revue générale des travaux publiés sur l'anatomie pathologique du système nerveux dans la rage.

Il n'est pas besoin de fouiller de bien vieux ouvrages médicaux pour retrouver les premières études relatant l'observation de lésions dans les organes des êtres morts de la rage. On lit dans Van Swieten : *Verum aperta aliquoties cadavera hydrophoborum nulla inflammationis signa dedisse etiam legitur; celeberrimus Meadius pariter fatetur quod in tali cadavere, in capite, faucibus, pectori et ventriculo nihil insoliti invenerit* (1). Il y a peu d'années encore, Charcot exprimait les mêmes idées (2). A la vérité, lorsqu'il écrivait, il avait été décrit des changements du système nerveux assez précis. Depuis, il a paru sur ce sujet des travaux nombreux; comme ils sont fort incomplètement connus, je dois les résumer tous successivement.

Je n'ai pas eu à rechercher au-delà de l'étude de Nepveu. En 1872, il a communiqué, à la Société de biologie, l'exa-

(1) D après Brouardel. *Dict. encyct. sc. méd.*, 1874.
(2) Localisations, 1878.

men microscopique du système nerveux d'un individu mort de la rage à la suite d'une morsure à la face. Congestion des nerfs de la région mordue et de tous les centres, infiltration par des leucocytes et altérations des cellules du ganglion de Gasser du côté mordu, tels sont les changements qu'il a remarqués.

A ce propos, il rappelle qu'avant lui, Wagner avait trouvé des altérations des nerfs partant du lieu de la morsure, Krappenberg et Reder des rougeurs le long du sympathique, du phrénique et du nerf vague, Froriep des nerfs intacts, mais l'hypérémie du ganglion sympathique cervical, Dobry une sécheresse particulière des méninges, Franque de la congestion des méninges et un abcès au-dessus de la queue de cheval.

Les observations de Bollinger (1), de Klebs (2), publiées peu de temps après, n'ajoutent rien à ces données ; elles signalent seulement la congestion.

Les recherches de Meynert (3), faites sur le système nerveux de deux enfants, lui ont révélé des lésions plus variées : parfois les vaisseaux, gorgés de sang, avaient leurs tuniques en voie de dégénérescence amyloïde, les cellules de l'adventice étaient multipliées, certaines fibres nerveuses étaient en voie de régression, le cylindraxe pouvant même avoir complètement disparu.

Al. Hadden et W. Hammond (4) ont trouvé non seulement

---

(1) Sur l'anatomie pathologique de la rage du chien. *Virchow's Archiv.*, 1872.

(2) Autopsie du professeur Hermann, mort de rage. *Aertz Corresp. Blatt für Bohmen*, 1874.

(3) D'après Brouardel. *Dict. encycl. sc. méd.* — Je n'ai pu retrouver l'indication bibliographique.

(4) Quelques cas de rage. *The physiological and medico-legal Journal of New-York*, 1874.

de la dilatation des vaisseaux, mais une augmentation de leur nombre, et souvent autour d'eux des extravasa sanguins. De plus, dans l'écorce cérébrale, les noyaux pneumogastrique, spinal et hypoglosse du bulbe, un certain nombre de cellules nerveuses avaient subi la dégénérescence granulograisseuse.

Benedikt (1), étudie les lésions chez le chien, il insiste sur la présence autour des vaisseaux dilatés et gorgés de sang de petits foyers de désintégration moléculaire et de petites hémorrhagies consécutives à la formation de thrombus hyalins et à la rupture des tuniques, cela surtout dans les lobes olfactifs et autour de la scissure de Sylvius.

Sur le chien également, Kolessnikoff (2) a observé, outre de petites hémorrhagies péri-vasculaires, une accumulation de leucocytes autour des vaisseaux et des cellules nerveuses, et parfois des leucocytes dans les cellules. Pour lui, c'est dans les ganglions vertébraux et sympathiques que ces changements sont le plus accentués.

Chez un homme mort de rage, c'est dans la protubérance et le bulbe, surtout au niveau du bec du calamus scriptorius que Balzer (3) a trouvé les leucocytes accumulés autour des vaisseaux.

Dans un cas de rage humaine observé par Botkin (4), les leucocytes étaient en grand nombre autour des cellules nerveuses, quelques-unes étaient à l'intérieur des cellules; certaines cellules du bulbe avaient subi la tuméfaction trouble,

---

(1) Contribution à l'anatomie pathologique de la rage. *Wiener med. Presse*, 1874. *Archiv. für path., Anat. und Phys.*, 1875.

(2) Altérations du système nerveux dans la rage. *Centralblatt für med. Wiss.* 1875.

(3) Communication à la Société Anatomique de Paris, 1875.

(4) Sur les altérations du cerveau et des ganglions du cœur dans la rage. *Centralbl. f. med. Wiss.*, 1876.

les vaisseaux de l'écorce cérébrale étaient entourés d'une substance grenue, réfringente, particulière. La même infiltration embryonnaire, le même trouble du protoplasma des cellules nerveuses se retrouvaient dans les ganglions cardiaques.

Friedberger (1) trouve des hémorrhagies péri-vasculaires. Forel (2) seulement de l'hypérémie, W.-B. Cheadle (3), ces deux lésions et un état nuageux exagéré d'un grand nombre de cellules dans le bulbe et la moelle cervicale, un état trouble et granuleux des fibres nerveuses venues des parties blessées.

W. L. Gowers (4) a fait l'examen des organes de quatre personnes : hypérémie, infiltration embryonnaire, espaces péri-vasculaires dilatés, contenant des débris granuleux, petits abcès péri-vasculaires, légères altérations des cellules nerveuses consistant en tuméfaction, présence de nombreuses granulations protéiques, pigmentaires ou de grains amyloïdes, telles sont les lésions qu'il a observées; elles étaient à leur maximum dans le bulbe, au niveau des noyaux de l'hypoglosse, du pneumo-gastrique et du glosso-pharyngien.

Coats (5) écrit que les lésions vasculaires et les hémorrhagies n'existent pas seulement dans le système nerveux, mais dans les reins, les glandes salivaires et la plupart des organes, il nie toute lésion des cellules nerveuses et plus tard soutient cette opinion contre Whittaker (6) qui signalait de légères déformations.

---

(1) *Zeitschr. f. pract. Vetirinarwiss.* 1876.

(2) *Zeitschr. f. Thiermed. und vergl. Path.*, 1876.

(3) Sur l'anatomie pathologique de la rage. *Med. Times and Gaz.*, 1877.

(4) Anatomie pathologique de la rage. *Pathol. transac.*, 1877.

(5) Pathologie du tetanos et de la rage. *The Lancet.* 1877.

(6) Un cas de rage. Discussion par Charteris, Whittaker et Coats. *Med. Times and Gaz.*, 1880.

Dans une nouvelle étude sur la rage du chien, Bénédikt (1) confirme les résultats de ses précédentes recherches; il ajoute que les leucocytes s'accumulent dans les gaines péri-vasculaires dilatées et remarque que les lésions sont étendues à tout le système nerveux central et non pas seulement à une partie de l'encéphale.

L'hypérémie et les hémorrhagies péri-vasculaires sont les seules altérations notées dans les observations de Samson et Clippingdale (2), de Fitz (3), de Ross (4).

La constatation dans les organes nerveux du chien d'une infiltration embryonnaire diffuse prédominant autour des vaisseaux, de la présence dans les espaces lymphatiques péri-vasculaires d'une matière grasse spéciale, provenant de la désintégration des éléments nerveux, amène Weller (5) à conclure que la rage est une encéphalo-myélite aiguë à point de départ vasculaire. Les lésions sont celles du premier stade des autres inflammations du système nerveux; particulièrement intenses au niveau des noyaux bulbaires, elles amènent très rapidement la mort.

Huguenin (6) déclare avoir obtenu d'une façon générale les mêmes résultats que Weller; il ajoute que le canal épendymaire a perdu son épithélium en bien des points et qu'il contient de nombreuses cellules embryonnaires. De plus, il limite les lésions à la substance grise de la moelle épinière

(1) Contribution à l'anatomie pathologique de la rage. *Arch. f. path. Anat. und Phys.* 1878.

(2) Observ. d'un cas de rage, étude anatomo-pathologique. *Brit. med. journal*, 1878.

(3) Anatomie pathologique de la rage. *Boston med. and surg. journal*, 1879.

(4) *Med. Times and Gaz.*, 1879.

(5) Sur les altérations de l'encéphale et de la moelle épinière dans la rage. *Archiv. f. Psych. und Nervenk.*

(6) Sur la rage *Corresp. Bl. f. Schweiz. Aerste*, 1880.

aux noyaux bulbaires. Au-dessus du noyau moteur du trijumeau, le processus inflammatoire n'est plus reconnaissable, d'après lui. A peine, çà et là, voit-on quelques leucocytes et quelques cellules granuleuses tant dans la substance blanche que dans la substance grise.

Dans de nouveaux écrits, Kolessnikoff (1) décrit le mode de formation des lésions qu'il a déjà signalées. Il y a d'abord prolifération des cellules endothéliales et des cellules conjonctives de la paroi des vaisseaux, destruction de la tunique moyenne, puis rupture, hémorrhagie, pénétration des leucocytes de tous côtés dans les tissus environnants, mais particulièrement vers les cellules nerveuses. Il note également la présence, principalement près des vaisseaux, de masses amyloïdes ou hyalines avec conglomirats colloïdes et d'amas de pigment d'origine hématique. Toutes ces lésions sont le plus prononcées dans les corps striés, le bulbe, la moelle.

Gamaleia (2), dans les centres nerveux d'un grand nombre d'individus morts de rage, a constamment trouvé, soit à l'œil nu, soit à l'examen microscopique des points de nécrobiose et dans les vaisseaux des thromboses, cause de la mort des éléments; il conclut que la rage est caractérisée par une « nécrose en foyers » des centres nerveux.

Popoff (3) a étudié, dans un cas, les lésions des fibres et des cellules nerveuses. Les cylindraxes lui ont paru épaissis, la myéline gonflée, variqueuse, par places absente. Un certain nombre de cellules avaient subi un processus d'atrophie pig-

---

(1) *Archiv. für pathol. Anat. und Phys.*, 1881.—Thèse de Saint-Pétersbourg, 1885.

(2) Sur les lésions rabiques. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1887.

(3) Des altérations histologiques des cellules du système nerveux central, dans la rage, *Med. Obozr*, 1880. — *Petersb. med. Wochensch.*, 1890.

mentaire : amas de pigment jaunâtre à un pôle de la cellule ou autour du noyau, perte des prolongements et du noyau, et au stade ultime, cellules réduites à un amas de granulations pigmentaires. Les espaces péri-cellulaires sont notablement agrandis. Ces altérations se trouvent principalement dans la moelle cervicale, les noyaux moteurs du bulbe, les centres sous-corticaux, des grandes cellules de l'écorce cérébrale, au niveau de la zone psychomotrice, en somme, fait-il remarquer, dans les centres qui président aux fonctions motrices.

Charles A. Dana (1) conclut de ses études, que la lésion constante de la rage furieuse est une myélite bulbaire à foyers multiples. Lorsque la maladie a duré assez longtemps, on trouve de petits abcès miliaires disséminés dans les centres et de rares foyers de ramollissement. Les lésions sont moins marquées mais plus étendues dans la rage paralytique ; elles ont leur maximum dans le bulbe, sont moins marquées dans la moelle épinière, moins encore dans le cerveau.

Page (2) a trouvé de la congestion, de l'infiltration embryonnaire, des thromboses, des hémorrhagies capillaires. Loomis (3) seulement de la congestion et de l'infiltration embryonnaire et les lésions étaient semblables dans trois cas de manie aiguë.

Il ne me reste plus à parler que des travaux de Schaffer, Babes et Golgi. Comme ils sont très importants, que je m'y arrêterai longuement, j'ai interverti un peu l'ordre chronologique pour les réunir ici.

Schaffer (4) a examiné les centres nerveux de personnes

---

(1) *New-York med. Record*, 1891.

(2) *The Lancet*, 1890.

(3) *New-York med. Record*, 1891.

(4) Nouvelle contribution à la pathologie et à l'histo-pathologie de la rage humaine. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1889. — *Beiträge zur path. Anat.*, 1890.

mortes de la rage; il décrit dans la moelle les altérations suivantes :

A l'œil nu, hypérémie, quelques foyers de ramollissement dans la substance grise de la moelle, des stries de dégénérescence dans la substance blanche, surtout dans les cordons postérieurs;

A l'examen microscopique, infiltration leucocytique diffuse avec prédominance autour des vaisseaux; vaisseaux souvent altérés, à cellules endothéliales gonflées, à adventice ayant subi la dégénérescence hyaline, entourés de grains amyloïdes; hémorrhagies plus ou moins volumineuses produisant des foyers de nécrose constitués par une matière homogène, et au milieu d'elle, des globules sanguins, des leucocytes, des gouttes de myéline, des détritus de substance nerveuse et des cellules granuleuses jouant un rôle dans la résorption; altérations cellulaires variées consistant en atrophie pigmentaire, formation de vacuoles, dégénérescence granuleuse du protoplasma (grains colorables au carmin et à l'éosine), dégénérescence granuleuse du noyau (grains colorables au carmin et à l'éosine, quelques-uns à l'hématoxyline), dégénérescence fibrineuse ou en boucles (apparition autour du noyau de fibrilles qu'il faut distinguer de la fibrillation normale de la périphérie de la cellule); dans la substance blanche, particulièrement dans les cordons postérieurs, cylindraxes hypertrophiés, granuleux, entourés d'une gaine gonflée que colore fortement le carmin, ou bien en voie de dégénérescence, parfois privés de leur gaine de myéline; présence de leucocytes ou de liquide hémorrhagique dans le canal central.

Ces changements atteignent leur plus haut degré au point où aboutissent les nerfs de la région mordue. On les trouve dans toute la moelle et dans le bulbe, ils sont faibles dans

la protubérance et les noyaux sous-corticaux, et c'est à peine si dans le cerveau on trouve de légères lésions cellulaires.

Schaffer conclut à une myélite aiguë, commençant au point où aboutissent les nerfs de la région mordue.

Babes (1) critique cette manière de voir : ses résultats diffèrent des précédents sur plusieurs points. Les changements siègent principalement dans la moelle, et les noyaux bulbaires. Ils consistent en hypérémie, présence dans les vaisseaux de thrombus hyalins ou d'amas leucocytiques, inflammation de leurs parois, hémorrhagies périva-sculaires, accumulation d'éléments ronds autour des vaisseaux et des cellules nerveusee, certains pénétrant dans le protoplasma des cellules. Les cellules nerveuses prolifèrent, quelques-unes subissent une dégénérescence uniforme avec ou sans formation de vacuoles, leurs noyaux se réduisent jusqu'à disparaître complètement. Çà et là existent des grains arrondis ou de forme amoeboïde, de 1 μ de diamètre environ, pigmentés colorables par les couleurs d'aniline et qui semblent posséder des mouvements propres. En outre, lésions inflammatoires légères des méninges. Dans ses derniers travaux, Babes insiste sur l'accumulation de cellules embryonnaires autour des cellules nerveuses altérées; il donne à cet ensemble le nom de nodule miliaire rabique et en fait une lésion caractéristique de la rage.

Golgi (2) a pris pour objet de ses études le lapin inoculé

---

(1) *Archives de Virchow*, 1887. — *Annales de l'Institut de pathologie et de bactériologie de Bukarest*, 1888-89. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1892. — Babes et Mihailesen, communication au Congrès de Berlin, 1890.

(2) *Gazzetta degli Ospedali*, 1887 1890. — *Soc. med. chir. di Pavia*, 1889, 1890, 1892. — *Arch. ital. de biologie*, 1890. — *Congrès italien de Milan*, 1891. — *Arch. ital. per le Mal. nervose*, 1891. — *Gazzetta med. di Pavia*, 1892. — *Rend R Academia dei Lince*, 1893. — *Berl. Klin. Wochenschrift*, 1894.

par trépanation sous la dure-mère. Il a décrit la congestion et l'infiltration embryonnaire, les hémorrhagies, comme ses prédécesseurs, mais il s'est surtout attaché à l'étude des fins changements cellulaires dans le système nerveux central et les ganglions spinaux. Il a observé des phénomènes de division indirecte dans l'endothélium vasculaire, les cellules de la névroglie, l'épithélium épendymaire, mais, à l'inverse de Babes, jamais dans les cellules nerveuses. Certaines formes nucléaires, dues à une rupture du filament chromatique, peuvent, dit-il, ressembler à des figures karyokinétiques, mais elles coïncident, en général, avec un état granuleux, ratatiné, du protoplasma, elles marquent une déchéance de la cellule.

Il existe des lésions cellulaires assez diverses, mais plusieurs peuvent être considérées comme des stades d'un même processus. Ainsi, Golgi a vu dans les cellules de Purkinje, les diverses phases de ce qu'il appelle la « transformation en bulle » : *(a)* Gonflement avec en certains points, transparence du protoplasma qui se colore moins bien ; *(b)* formation de vacuoles ; *(c)* les vacuoles ont gonflé, la cellule est transformée en bulle, elle a quatre ou cinq fois son volume normal, le protoplasma est réduit à une bande située au point d'origine du prolongement narveux, le noyau est généralement au pôle opposé. D'autres cellules subissent la dégénérescence granulo-graisseuse et certaines mêmes sont réduites à une petite masse granuleuse. L'imprégnation au nitrate d'argent fait voir que les prolongements sont variqueux, en voie d'atrophie progressive. Dans certaines cellules qu'il rattache au sympathique et dans les cellules des ganglions spinaux, Golgi a vu le noyau déplacé, généralement dans la direction du prolongement cylindraxile ; ce changement lui paraît très important, il coïncide le plus souvent avec des altérations du protoplasma et du noyau.

Golgi conclut qu'il s'agit d'une encéphalo-myélite parenchymateuse qui ne présente rien de spécial. Dans son évolution il distingue trois périodes :

1° Congestion, infiltration leucocytique péri-vasculaire, prolifération des cellules de la névroglie, de l'endothélium vasculaire, de l'épithélium épendymaire, premiers déplacements des noyaux. Il a trouvé cet état d'irritation du système nerveux dans le cervelet de lapins tués le cinquième jour après l'inoculation.

2° Premières modifications cellulaires : gonflement, granulations, etc.

3° Ces transformations affectent un caractère régressif : transformation en bulle, dégénérescence granulo-graisseuse profonde.

La dernière publication de Golgi date du 2 avril 1894 ; je ne connais aucun travail paru depuis.

De cet ensemble d'observations on peut retenir quelques faits qui ont été reconnus vrais, à peu près par tous les histologistes : les méninges et tout le système nerveux central sont congestionnés, il se produit de petites hémorrhagies péri-vasculaires, de l'infiltration embryonnaire, des changements dans la structure des cellules nerveuses. Ces altérations ont leur maximum dans la substance grise de la moelle cervicale et les noyaux bulbaires. Mais sur la manière dont se produisent ces altérations, sur la localisation des cellules embryonnaires autour de tel ou tel élément, sur la nature des modifications cellulaires, sur les autres lésions, il n'est pas deux observateurs qui ne diffèrent, et chacune des parties du système nerveux a été trouvée intacte par quelqu'un, très atteinte par un autre. Cette diversité des opinions est la raison d'être de ce travail.

CHAPITRE II

Les méthodes histologiques que j'ai employées.

L'étude histologique du tissu nerveux si complexe exige des méthodes délicates dont les résultats varient avec la main qui les emploie. Chacun des éléments de ce tissu : cellules, prolongements cellulaires, fibres et leur gaine de myéline, névroglie, demande à être coloré par un procédé spécial; même il en faut plusieurs pour les cellules nerveuses qui, comme l'ont montré Ranvier, Flesch, Benda, Koneff, ne se comportent pas toutes semblablement vis-à-vis des divers colorants. De là résulte la nécessité que j'expose brièvement ma manière de procéder.

D'une façon générale, une préparation prête à être examinée a passé par deux séries de traitements successifs, indépendantes l'une de l'autre : 1° traitements qui rendent la pièce apte à être coupée (fixation, durcissement, inclusion ou enrobement) et élaboration des coupes; 2° traitement des coupes (coloration et montage). Toutefois l'imprégnation au nitrate d'argent nécessite un traitement spécial des pièces; l'acide osmique durcit et colore à la fois les fibres nerveuses; j'indiquerai ces deux méthodes après les autres.

A) Traitement des pièces. — a) *Durcissement.* — J'ai employé les liquides chromiques et le sublimé corrosif, la liqueur de Fol.

Dans le premier cas, les pièces (moelle épinière divisée en trois parties, bulbe, protubérance et cervelet, cerveau séparé en ses deux hémisphères, fragments des nerfs périphériques) ont été placées dans une grande quantité du liquide : indifféremment solution aqueuse de bichromate de potasse à 2 0/0 ou liqueur de Muller, plusieurs fois changée dans les deux premières semaines, et elles y ont été laissées trois, quatre, cinq, six mois et davantage. Les premières examinées sont restées seulement deux mois dans ces liquides; leur durcissement a été complété par le passage pendant plusieurs jours dans une solution d'acide chromique à 2 0/0. Toutes les pièces ont été, après ce traitement, lavées dans de l'eau distillée renouvelée chaque jour jusqu'à ce qu'elle restât incolore, puis conservées jusqu'à utilisation dans de l'alcool à 90°.

Le durcissement au sublimé a été appliqué seulement au système nerveux central. Les fragments sont restés vingt-quatre heures dans une solution à 8 0/0, à l'étuve à 35°, puis ont passé successivement dans une série d'alcools de plus en plus concentrés, tous additionnés de 1 0/0 de teinture d'iode : alcools à 30°, à 40°, à 50°, à 70° et enfin à 90°, et ont été gardés dans l'alcool à 90° jusqu'au moment de leur emploi. Alors ils ont été déshydratés par l'alcool absolu contenant de l'iode en dissolution et enfin inclus à la celloïdine. Dans les préparations que j'ai obtenues par ces procédés, la myéline est très altérée, mais les cellules, quoique rétractées, montrent très bien les détails de leur structure.

J'ai procédé d'une manière analogue avec la liqueur de Fol; de petits fragments de tissu ont séjourné vingt-quatre heures dans la solution, ont été lavés à l'eau, puis ont passé

de jour en jour dans des alcools progressivement concentrés jusqu'à l'alcool absolu avant d'être inclus à la celloïdine. Ici encore, la myéline était altérée, probablement parce que le séjour dans le liquide fixateur n'avait pas duré assez longtemps.

b) *Enrobement ou inclusion des pièces, élaboration des coupes.* — Couper au microtome Ranvier des pièces enrobées m'a paru un procédé long, parce que beaucoup des coupes sont trop épaisses, inapplicable même au cerveau du lapin dont les différentes parties, délicatement reliées entre elles, se séparent facilement.

On n'évite pas ces derniers inconvénients en pratiquant l'inclusion à la paraffine et coupant au microtome mécanique, et de plus, dans les pièces les mieux durcies, en cristallisant dans les intervalles étroits du tissu nerveux, la paraffine en dissocie les éléments.

L'inclusion à la celloïdine, au contraire, a tous les avantages; cette substance ne cristallise pas, elle maintient unies les différentes parties du système nerveux jusqu'à la fin, car transparente et retenant peu les colorants, elle n'empêche pas de distinguer les éléments nerveux et peut être conservée dans les coupes.

Voici le mode d'emploi adopté après tâtonnements :

Des petits fragments déshydratés à l'alcool absolu, sont mis dans un mélange d'alcool absolu et d'éther. Après quelques heures, j'ajoute une petite quantité de celloïdine, de façon à obtenir une solution très faible, je laisse deux jours la pénétration se faire; je jette alors dans le flacon de petits fragments de celloïdine; je fais de même les jours suivants, jusqu'à ce que la solution soit assez épaisse, j'attends un jour encore, puis je place les fragments dans un godet, verse sur eux la solution jusqu'à ce qu'elle les dépasse, et je recouvre avec un second

godet. Comme la fermeture est toujours incomplète, l'évaporation se fait lentement. Après un à trois ou quatre jours, une consistance suffisante, dont je juge par habitude, est obtenue ; je fixe les fragments avec une goutte de solution de celloïdine sur un morceau de bois et place le tout dans l'alcool à 70°. Après quelques heures, ou même un, deux jours, car la consistance varie peu dans l'alcool, je coupe, à l'aide du microtome de Viallane, mettant chaque fois un peu d'alcool à 90° sur la pièce et reçois les coupes dans de l'alcool à 90°.

B) Traitement des coupes. — *Coloration, déshydratation, éclaircissement, montage.* — La manière de colorer dépend du colorant employé ; les trois dernières manipulations sont presque toujours les mêmes, quelle que soit la coloration, je les indiquerai en premier lieu.

Je déshydrate la coupe sur lame avec l'alcool à 95° qui ne dissout pas la celloïdine et termine en passant rapidement de l'alcool absolu. — Pour éclaircir, l'essence de girofles, dont on se sert en général, ne doit pas être employée après l'inclusion à la celloïdine parce qu'elle dissout cette substance. L'essence de bergamotte n'a pas ce désavantage, elle m'a donné d'excellents résultats après que j'eus fait la remarque suivante : elle aspire plus avidement l'eau que toute autre essence et forme avec elle une émulsion blanchâtre qui empêche l'examen de la préparation. Déshydrater bien complètement la coupe ; ne pas respirer devant la lame ; l'éclaircissement obtenu, ne pas attendre avant d'achever la préparation, car l'atmosphère est toujours trop humide ; telles sont les précautions que j'ai prises et j'ai obtenu de bons résultats. Si, néanmoins, un trouble blanchâtre apparaît, je passe de nouveau un peu d'alcool absolu sur la lame et recommence l'éclaircissement. — La coupe éclaircie, j'enlève souvent l'excès d'essence au xylol ; si une émulsion s'est formée, elle

ne disparaît pas par ce lavage. En dernier lieu, montage au baume au xylol.

Les principaux colorants que j'ai employés, sont : le carmin, l'hématoxyline, la safranine, la vésuvine, le bleu de méthylène, le violet de Paris et l'hématoxyline après action de l'acétate de cuivre, selon la méthode de Weigert.

1· Carmin. — Coloration des coupes au picro-carmin de Ranvier, mieux au picro-carmin ou au carmin lithiné de Orth dont l'action est plus élective, pendant un temps variable suivant le mode de durcissement, suivant la partie du système nerveux à colorer et aussi suivant le nombre d'éléments que l'on veut colorer. Assez souvent j'ai coloré sur lame avec les solutions normales, mais les résultats sont meilleurs lorsqu'on colore dans un cristallisoire avec des solutions étendues. C'est ce procédé que j'ai employé pour mes dernières préparations. Ensuite lavage à l'eau puis à l'alcool picriqué, déshydratation, etc.

Quelquefois j'ai coloré en masse; je n'ai obtenu de bons résultats que pour la moelle; l'encéphale se laisse difficilement pénétrer même en plusieurs jours.

2· Hématoxyline. — Coloration à l'hématoxyline de Bœhmer comme pour le carmin, puis lavage à l'eau, déshydratation, etc. — Plus souvent j'ai employé l'hématoxyline d'Ehrlich. Sur la coupe colorée, je passe un peu de glycérine acidifiée par l'acide acétique pour enlever l'excès de colorant, puis je lave dans une grande quantité d'eau, déshydrate, etc.

Pour obtenir une double coloration, je colore sur lame, à l'éosine, en quelques minutes, avant déshydratation.

Un excellent procédé est le suivant : coloration intense par l'hématoxyline d'Ehrlich, lavage à la glycérine acidifiée et à l'eau; on décolore avec de l'alcool picriqué contenant, par 100 grammes, deux ou trois gouttes d'acide chlorhydrique, jusqu'à

ce que la coupe ait une teinte particulière d'un gris-brun dont on juge par habitude ; on déshydrate, on monte. Noyaux, cylindraxes, cellules nerveuses et leurs prolongements sont très bien colorés et avec des différences d'intensité qui permettent de bien voir les détails.

3· Safranine. — Avec une solution aqueuse concentrée, je colore dans un cristallisoire pendant douze, vingt-quatre heures, puis décolore à l'alcool jusqu'à ce que les noyaux se voient nettement plus colorés que le reste des tissus. Alors éclaircissement, montage.

4· Vésuvine. — Même procédé.

5· Bleu de méthylène. — J'emploi le bleu de Kühne, colore sur lame en vingt, trente minutes, décolore à l'alcool, etc.

6· Violet de Paris. — Je procède de même. Cette coloration est destinée uniquement à la recherche de l'infiltration amyloïde. Les préparations ainsi colorées sont peu nettes, car la celloïdine retient le violet de Paris presque autant que le font les éléments. L'emploi du vert de méthyle a le même désavantage : aussi j'y ai vite renoncé.

7· Eosine. — Coloration sur lame en quelques minutes avec solution aqueuse. Décoloration à l'alcool à 95·, jusqu'à ce que les éléments apparaissent nettement.

Pour juger du degré de décoloration, l'examen au microscope n'est utile qu'au début ; la vue à l'œil nu de la teinte générale, suffit lorsqu'on a acquis quelque habitude.

8· Coloration des gaines de myéline par la méthode de Weigert. — J'ai employé la manière de procéder d'Umberto Rossi (1). Les fragments durcis au bichromate, inclus à la celloïdine sont mis deux jours à l'étuve à 35· dans une solution aqueuse saturée d'acétate de cuivre neutre, étendue de

(1) *Lo Sperimentale*, 1888

son volume d'eau. Les coupes, faites ensuite, restent vingt-quatre heures dans 20 à 30 centimètres cubes d'alcool additionné d'une dizaine de gouttes de la solution hématoxylique.

Hématoxyline	1
Alcool	10
Eau	90
Solution de carbonate de lithine	1

Décoloration par l'alcool acidulé :

Alcool	100 cc.
Acide chlorhydrique	8, 10 gouttes

Lavage à l'eau. Déshydratation, montage.

C) Imprégnation au nitrate d'argent. — J'ai employé pour différentes parties du système nerveux d'un lapin la méthode rapide de Golgi (1) ou « méthode de l'action successive du bichromate de potasse, du mélange osmio-bichromique et du nitrate d'argent. » Après immersion dans le bichromate pendant quinze jours pour les unes, vingt jours pour les autres, les pièces divisées en fragments ont été mises dans le mélange osmio-bichromique :

Solution de bichromate de potasse à 2 0/0	4 p.
Solution d'acide osmique à 1 0/0	1 p.

De là, après cinq à quinze jours de séjour, les fragments ont passé dans une solution de nitrate d'argent à 0,75 0/0. Ils y sont restés trois à vingt et même trente jours, puis ont été placés deux ou trois jours dans l'alcool à 90° et coupés au microtome Ranvier, après enrobement au mélange de cire et d'huile. Les coupes très épaisses étaient reçues dans l'alcool puis mises sur lame, lavées à l'alcool absolu, éclaircies à l'essence de girofle et montées au baume de Canada sans lamelles. Il ne faut pas employer le xylol ni le baume au

(1) *Archives italiennes de biologie*, 1886

xylol, sinon l'imprégnation diffuse rapidement. Pour les pièces restées le plus longtemps dans le mélange osmio-bichromique, j'ai eu recours au procédé de la double imprégnation de Ramon y Cajal (1).

D) Traitement des nerfs par l'acide osmique. — J'ai suivi complètement les préceptes donnés par Ranvier dans son traité technique : le nerf maintenu en extension physiologique sur une allumette, reste quinze à vingt-quatre heures dans une solution d'acide osmique à 1 0/0, puis est conservé dans l'eau. Pour faire une préparation, on dissocie le nerf avec deux aiguilles. Les fibres placées sur une lamelle, y sont maintenues pour un instant par le tour de main de la demi-dessication et l'on monte dans la glycérine ou le baume.

On le voit, les procédés techniques auxquels j'ai eu recours sont assez nombreux. Si j'avais à reprendre ce travail, il en est quelques-uns que j'abandonnerais comme inutiles, par exemple les colorations au bleu de méthylène et à la vésuvine telles du moins que je les ai pratiquées; mais ni le carmin, ni l'hématoxyline, ni la safranine, ni l'éosine, ne doivent être négligés pour l'étude de la cellule nerveuse, chacun de ces colorants met en relief quelque détail particulier, et on ne saurait employer trop d'artifices pour bien voir des éléments aussi complexes. Le procédé de coloration double par l'hématoxyline d'Ehrlich et l'alcool picriqué me paraît recommandable pour la netteté des préparations qu'il fournit. Il importe également de varier les méthodes de durcissement : la cellule nerveuse des cornes antérieures de la moelle paraît plus nettement fibrillaire après durcissement au Fol qu'après durcissement au bichromate de potasse;

(1) Les nouvelles idées sur la structure du système nerveux. Trad. par Azoulay, 1894.

après action du sublimé, on aperçoit dans le corps cellulaire de grosses granulations de forme allongée plutôt qu'une striation. Ces trois méthodes sont insuffisantes pour l'étude de l'écorce cérébrale, elles ne conservent pas les cellules pyramidales daus leur forme. Je n'ai pas eu à me louer des résultats obtenus par le procédé d'Umberto Rossi : les éléments autres que les gaines de myéline ne sont pas assez décolorés par l'alcool acidifié ; dans de nouvelles études j'essaierais les méthodes de Pal, de Marchi et Algeri.

CHAPITRE III

Les lésions du système nerveux dans la rage paralytique du lapin.

Ma description repose sur l'examen d'un grand nombre de coupes des différentes parties du système nerveux de treize lapins morts de la rage paralytique ou sacrifiés à différentes périodes de l'évolution de la maladie. Toujours j'ai fait la comparaison avec des coupes des mêmes parties du système nerveux de lapins normaux. J'aurais voulu que dans tous les cas les mêmes méthodes techniques variées eussent été employées mais je n'ai pu réaliser complètement cette condition. J'ai étudié le système nerveux normal après durcissement au bichromate de potasse, et après durcissement au sublimé. Chez douze lapins rabiques, les organes ont été durcis au bichromate de potasse, chez un les organes ont été durcis à la liqueur de Fol. Dans tous les cas, les diverses colorations que j'ai indiquées ont été données aux coupes. Mais, même sur ce système nerveux durci au Fol, j'ai pu faire des observations assez précises parce que beaucoup de cellules restent saines et peuvent servir à la comparaison.

On remarquera que, d'une façon générale mes recherches

confirment celles de Golgi, résumées au chapitre premier. Cependant, sur plusieurs points elles ont donné des résultats différents, des siens, et je crois avoir remarqué quelques détails particuliers touchant la topographie des lésions. Tandis que Golgi a toujours inoculé sous la dure-mère, j'ai varié le point d'inoculation, choisi tantôt l'espace sous-duremérien, tantôt les veines, les nerfs, ou la chambre antérieure de l'œil et j'ai trouvé que la distribution des lésions dépendait du point d'inoculation. Je décrirai d'abord les lésions puis j'indiquerai leur distribution.

I

Macroscopie. — La seule modification que j'ai observée à l'œil nu est la rougeur très prononcée des méninges; elle existe au niveau de la moelle comme au niveau de l'encéphale. Gamaleia a trouvé chez l'homme de très nombreux foyers de nécrobiose ; ils n'existent pas chez le lapin. Il est probable même que cet observateur est tombé sur une série de cas de rage humaine particuliers, car bien que de telles lésions puissent difficilement passer inaperçues, peu d'anatomo-pathologistes les ont vues et toujours en très petit nombre. Schaffer a vu dans le manteau blanc de moelles humaines durcies au bichromate des stries de dégénérescence ; bien que mon attention fut attirée sur ce point, je n'ai vu rien de pareil.

Microscopie. — Les lésions microscopiques portent sur les méninges et sur les différentes parties du système nerveux central.

D'une façon générale, les nerfs périphériques ne sont pas

altérés. Dans mes nombreuses préparations de fibres nerveuses dissociées après fixation à l'acide osmique, la myéline forme autour du cylindraxe un manchon régulier bien coloré en noir, revêtu de la gaine de Schwann, les étranglements de Ranvier apparaissent nettement, le cylindraxe a son aspect normal. Sur les coupes, faites après durcissement au bichromate, le tisssu conjonctif comme les fibres sont intacts. Lorsque l'inoculation a été faite dans un nerf, à ce niveau on le trouve gonflé, rouge, les préparations montrent un certain nombre de fibres dont la myéline est fragmentée, mise en fuseaux ou en boules et le cylindraxe a disparu. Plus haut le nombre des fibres altérées diminue; plus haut encore, près de la moelle, toutes ont l'aspect normal. Ces lésions sont le plus marquées lorsque l'animal a été sacrifié deux ou trois jours après l'inoculation. Ces particularités montrent que ces altérations sont dues au traumatisme, à l'action du liquide porté directement sur les fibres, mais que le virus rabique ne joue aucun rôle dans leur production.

Les altérations des méninges témoignent d'une inflammation légère : leurs vaisseaux sont dilatés, gorgés de sang; elles contiennent manifestement des cellules rondes de nouvelle formation en nombre restreint; à leur surface existent de légers dépôts fibrineux. L'infiltration embryonnaire est plus marquée dans la paroi des vaisseaux : veinules, artérioles ou capillaires, mais uniquement dans la paroi; il n'y a pas autour du vaisseau une zone où les cellules embryonnaires soient plus nombreuses que dans le reste de la membrane, l'infiltration ne paraît pas s'étendre des vaisseaux. Il existe aussi des hémorrhagies, en particulier dans les replis de la pie-mère enfoncés dans les sillons; ce n'est que là qu'on peut apprécier l'intensité de cette altération, car sur les autres parties des méninges, on produit facilement des hémorrhagies artificielles.

Les lésions des centres nerveux consistent en congestion, hémorrhagies, infiltration embryonnaire, altérations cellulaires. Je les décris avec soin dans la moelle et, pour les autres parties j'indiquerai seulement les différences.

Les vaisseaux sont dilatés, remplis de sang. Aussi le réseau vasculaire est-il beaucoup plus apparent qu'à l'état normal et certains observateurs ont pu croire à une néoformation de vaisseaux. Pour que ce fut démontré, il faudrait voir les divers stades du processus de néoformation; on ne les a jamais vus. On a dit que la congestion était la conséquence de l'asphyxie par laquelle arrive la mort, il est probable qu'elle est due également aux troubles de la vaso-motricité qui se produisent durant la maladie.

Les *hémorrhagies* sont constantes à la dernière période de la rage, mais leur nombre et leur importance sont très variables. Elles sont très petites, limitées dans la gaine lymphatique des vaisseaux ou bien s'étendent plus ou moins, dissociant la substance nerveuse. C'est dans la substance grise qu'elles sont le plus nombreuses et le plus étendues, et surtout dans les cornes antérieures et autour du canal central; parfois elles se font dans le canal même.

Pour quelques observateurs, ce serait à la suite de thromboses dans les vaisseaux que se produiraient les hémorrhagies. J'ai vu dans les vaisseaux les globules pressés les uns contre les autres, mais jamais fortement altérés; entre eux aucun réticulum n'était apparent et ni par le violet de méthylanine, ni par la safranine je n'ai obtenu les colorations propres à la substance amyloïde qu'on a rencontrée dans la constitution des thrombus. Au surplus, la stase du sang très prononcée qui se produit dans la rage paraît suffire à expliquer la rupture de vaisseaux altérés. Dans les coupes que j'ai examinées de la moelle de deux lapins normaux tués par

asphyxie, il existait de petites hémorrhagies dans la portion de la pie-mère qui pénètre dans les sillons, mais non, il est vrai, dans le tissu nerveux.

L'*infiltration embryonnaire* n'est jamais très prononcée quelqu'ait été le mode d'inoculation. Elle existe très faible dans les travées névrogliques qui séparent les tubes nerveux du manteau blanc. Elle est plus marquée dans la substance grise. Sur un animal inoculé dans le sciatique, sacrifié trois jours après l'inoculation, elle existait déjà dans la moelle lombaire, bien manifeste parce que les petites cellules rondes de nouvelle formation étaient réunies çà et là par petits groupes de cinq, six ou même une dizaine. Lorsque la maladie a suivi toute ou presque toute son évolution, l'infiltration par des cellules embryonnaires est diffuse, à peu près uniformément distribuée. Toutefois, dans la paroi même des vaisseaux, elle est plus nette que partout ailleurs; c'est en cherchant là qu'on s'assurera rapidement de son importance. Autour des vaisseaux, il n'y a pas une zone où les cellules embryonnaires soient accumulées plus qu'en les autres parties de la substance grise. Les cellules embryonnaires sont mêlées aussi en nombre variable aux cellules de l'épithélium épendymaire et quelquefois on en voit dans le canal même, au milieu d'un exsudat hyalin ou granuleux que les réactifs colorent faiblement. On peut trouver aussi les cellules épendymaires détachées, tombées dans le canal, mais cette lésion est produite artificiellement dans les moelles normales par les manipulations, avec une grande facilité, je n'oserais affirmer son caractère pathologique.

Dans la moelle d'hommes et de chiens morts de la rage, Babes a vu des cellules embryonnaires accumulées au nombre de cinq ou six autour des cellules nerveuses et parfois pénétrant dans ces cellules; il a donné des figures de ce qu'il

appelle le « nodule miliaire rabique ». Des aspects analogues peuvent être trouvés chez le lapin. Mais à l'état normal, il n'est pas rare que l'on trouve près d'une cellule nerveuse une, deux et même trois cellules névrogliques qui peuvent, parfois, paraître à l'intérieur de la cellule nerveuse, si l'on ne fait varier le point du microscope. La présence de cinq, six cellules au lieu de une, deux, n'est pas étonnante, lorsqu'il y a infiltration générale de la substance grise par des cellules jeunes. Je ne crois donc pas devoir conclure à la présence dans le système nerveux du lapin rabique, d'un « nodule miliaire » spécial. L'infiltration de la substance grise par les cellules rondes est diffuse, elle ne prédomine pas plus autour des vaisseaux qu'autour des cellules nerveuses. Ce fait, ainsi que la réunion par petits groupes disséminés des cellules rondes dans les premières phases de la maladie, semble montrer que l'infiltration n'est pas due à des leucocytes issus des vaisseaux par diapédèse mais plutôt à des cellules nouvelles provenues de la multiplication d'éléments du tissu nerveux lui-même, c'est-à-dire des cellules de la névroglie.

J'arrive aux *modifications des cellules nerveuses.* Elles sont difficiles à observer, et l'on ne peut guère affirmer leur existence que lorsqu'elles sont très prononcées. C'est qu'elles atteignent des éléments délicats que les réactifs fixateurs et durcissants modifient beaucoup et de façons différentes.

Si l'on a décrit des altérations très nombreuses, il semble bien que ce soit un peu parce qu'on n'a pas toujours tenu compte de ces modifications, parce qu'on n'a pas toujours comparé les coupes de tissus pathologiques à des coupes de tissus normaux préparées par les mêmes méthodes. Sous l'influence des seuls bichromates alcalins, Ranvier a vu se produire divers changements de forme des cellules.

« Certaines, dit-il, ne sont point rétractées ; elles occupent

toute la place qui leur est réservée dans la substance grise; elles sont à peine colorées et leur noyau apparaît comme une belle vésicule au sein de laquelle le nucléole est dessiné nettement. D'autres cellules sont fortement rétractées; leur substance condensée est vivement colorée par le carmin; on n'y voit plus le noyau ganglionnaire ou bien il est à peine distinct.

» Si les cellules sont pigmentées comme celles de l'homme adulte, du chien, etc., l'îlot de granulations pigmentaires ne se voit bien que dans celles qui ne sont pas revenues sur elles-mêmes (1). Quand les cellules sont rétractées, on observe autour d'elles une zone claire qui correspond à l'espace qu'elles ont abandonné dans la substance grise (2). » Comme cette zone claire est coupée par les prolongements cellulaires, Ranvier l'attribue ailleurs à la formation des vacuoles avançant dans la cellule (3). J'ai vu tous ces détails dans mes préparations de moelles normales et j'en ai toujours tenu compte dans l'observation des moelles rabiques.

Les formes d'altération cellulaire que j'ai observées dans les cellules des cornes antérieures et de la colonne de Clarke me paraissent dépendre de deux processus principaux : la formation de vacuoles et la dégénérescence granuleuse; tous deux, à un degré prononcé, donnent aux cellules l'aspect en bulles décrit par Golgi. Les cellules des cornes postérieures semblent intactes; quelques-unes se colorent mal ou montrent une, deux petites vacuoles.

Les vacuoles pathologiques ne peuvent pas être confondues avec les vacuoles dues à l'action des réactifs; tandis que

(1) Je n'ai pas vu de granulations pigmentaires dans les cellules nerveuses du lapin normal.

(2) Traité technique, page 817.

(3) Loc. cit. p. 802.

celles-ci sont hors de la cellule, faisant seulement une encoche dans le protoplasma, les premières sont dans la cellule, entourées complètement par le protoplasma. Les vacuoles sont régulièrement arrondies, bien limitées. Leur nombre et leur volume sont très variables. Lorsqu'il n'en existe qu'une ou deux petites, on voit encore à leur niveau une coloration légère, mais lorsqu'elles sont grosses, la transparence est complète. J'ai vu des cellules qui en contenaient cinq, six assez volumineuses, le protoplasma qui est bien coloré, qui paraît intact, forme alors un réseau les séparant, l'aspect est celui d'un treillis à mailles arrondies, à plusieurs étages anastomosés. Lorsqu'il existe une seule vacuole très grosse, la cellule est transformée en bulle. Même lorsque la formation vacuolaire est le plus accusée, on voit encore des prolongements bien colorés. Le noyau, en général sain, se trouve dans un coin de la cellule, entouré d'un peu de protoplasma. parfois on voit à sa place une zone mal limitée, colorée vivement.

La dégénérescence granuleuse paraît-être une lésion plus profonde de la cellule. Au premier stade, c'est une simple inégalité de coloration du protoplasma. On voit des taches troubles, mal colorées, à contours irréguliers, diffuses, contenant de fines granulations. La cellule toute entière peut être ainsi trouble, mal colorée, finement et irrégulièrement granuleuse. A un degré avancé, la cellule se désagrège; elle montre des vacuoles complètement transparentes, à contours irréguliers, diffus. Enfin, au stade ultime, on voit seulement, en une partie de l'espace précédemment occupé par la cellule, quelques granulations fines, plus ou moins teintées par le colorant et le reste est transparent. C'est une bulle limitée, non par le protoplasma cellulaire, mais par le tissu environnant. Le noyau, jusque-là resté peu altéré, seulement

déformé, a généralement disparu à ce stade. Les prolongements cellulaires s'altèrent comme le protoplasma. La dégénérescence granuleuse est assez fréquente dans la moelle, mais elle n'y dépasse guère les premières phases ; l'aspect de bulles est très rare.

Ces lésions sont à peu près celles que Golgi a décrites, mais pour lui, il s'agit d'une dégénérescence granulo-graisseuse ; je n'ai pas vu la forme de gouttelettes de graisse dans les cellules altérées. Sur des coupes provenant d'un lapin, j'ai vu quelques cellules transformées en un bloc homogène très vivement coloré par le carmin, l'éosine, l'hématoxyline ; parfois aussi j'ai vu des noyaux déformés, irréguliers, granuleux dans des cellules à protoplasma inaltéré ; mais ces lésions sont rares, moins importantes que celles qui précèdent.

Sur les préparations faites par la méthode de Golgi, les prolongements cellulaires sont en quelques points visiblement variqueux ; mais comme l'imprégnation peut se faire irrégulièrement, je n'aurais pas fait de cette apparence une lésion, si telle n'avait été l'opinion de Golgi lui-même.

Schaffer, sur la moelle d'individus morts de la rage, a vu quelques lésions des fibres nerveuses : dans les cordons postérieurs, un certain nombre de fibres dégénérées, un peu partout des fibres tuméfiées dont la myéline se colorait par le carmin et l'éosine. Je n'ai pas observé de dégénération, ni de tuméfaction très marquée des fibres ; j'ai vu des gaines de myéline colorées au carmin seulement sur des préparations qui avaient été mal colorées.

Telles sont les diverses lésions que j'ai observées dans la moelle des animaux rabiques. J'ai retrouvé les mêmes, à des degrés divers, dans les autres parties du système nerveux.

Je n'ai pas fait de préparations spéciales des *ganglions*

spinaux, mais parfois quelques ganglions ont été enlevés en même temps que la moelle lombaire. Sur le petit nombre de coupes que j'ai examinées, les altérations cellulaires m'ont paru analogues à celles des cellules des cornes antérieures, mais moins prononcées.

Dans le *bulbe,* la *protubérance,* les *pédoncules cérébraux* les lésions sont les mêmes que dans la moelle. Les hémorrhagies sont nombreuses et fort étendues dans le bulbe, particulièrement vers le bec du calamus scriptorius autour du canal épendymaire et près du sillon central du plancher du quatrième ventricule. Elles sont plus rares et presque toujours limitées à la gaine dans la protubérance et les pédoncules. C'est dans les grosses cellules des noyaux bulbaires que j'ai vu la dégénérescence granuleuse le plus prononcée. Elle atteint fortement les cellules qui vers le bec du calamus entourent la fin du canal épendymaire et le sillon du plancher du quatrième ventricule, et aussi les cellules d'un noyau placé dans la partie antéro-externe du bulbe à un niveau plus élevé, et qui par sa situation correspond dans le schéma de Matthias Duval au noyau moteur des nerfs mixtes. A côté de ces cellules très altérées, beaucoup le sont très peu ou paraissent normales.

Dans le cervelet, au niveau des cellules de Purkinje, la formation de vacuoles atteint un très haut degré. Toute la couche prend un aspect particulier : elle est beaucoup plus large qu'à l'état normal, toute entière formée de vacuoles nombreuses séparées par de minces travées entrecroisées qui vont de la couche des grains à la couche granuleuse superficielle. Çà et là onvoit le reste d'une cellule de Purkinje sans noyau apparent. Lorsque la lésion est moins prononcée, l'aspect vacuolaire existe uniquement autour de la cellule de Purkinje, la cellule est une bulle transparente

très grosse dans laquelle le noyau entouré d'un peu de protoplasma occupe une petite place, généralement à l'extrémité qui confine à la couche granuleuse superficielle. Si l'on considère qu'au niveau de la couche de Purkinje, à l'état normal il n'y a en sus des cellules que de minces filaments unissant les deux couches voisines, qu'une disjonction se produit souvent, soit artificiellement dans les préparations, soit pathologiquement par hémorrhagie, on est amené à penser que la succession des lésions se produit de la manière suivante : il se forme dans la cellule un liquide qui la distend, la transforme en bulle, la bulle éclate et le liquide va disjoindre les deux couches accolées. Cela explique que lorsque la lésion est très avancée, la couche tout entière paraît formée d'un très grand nombre de vacuoles sans rapport avec les cellules nerveuses.

Dans la couche des grains, quelques vacuoles çà et là semblent être formées aux dépens des cellules éosinophiles de Denissenko.

La congestion, l'infiltration embryonnaire ont les mêmes caractères que dans la moelle, les hémorrhagies sont exceptionnelles.

Quel que soit le mode d'inoculation, les lésions sont moins apparentes dans le *cerveau* que dans le reste des centres nerveux. Les vaisseaux sont très dilatés, mais il n'y a pas d'hémorrhagies. L'infiltration par des cellules embryonnaires n'est bien marquée que dans la paroi des vaisseaux, en dehors de là, elle est faible et je n'affirmerai pas qu'elle existe dans l'écorce cérébrale.

Quelques lésions cellulaires, vacuoles, inégalités de coloration, sont visibles dans les grandes cellules des noyaux centraux. Dans les cellules bipolaires de l'hippocampe, serrées les unes près des autres, les vacuoles sont nombreuses et

très apparentes. Quant aux cellules pyramidales il m'est impossible de dire si elles sont lésées. Les bichromates altèrent toutes les cellules de l'écorce cérébrale (1) et il en est de même de la liqueur de Fol. Peut-être voit on, dans les coupes du cervau rabique, les cellules plus gonflées que dans les coupes du cerveau normal. Certainement, s'il y a des altérations, elles sont légères, car en se surajoutant aux altérations artificielles, elles deviendraient manifestes, en particulier dans le noyau moins altéré que le corps cellulaire par les bichromates. Les préparations faites suivant la méthode de Golgi montrent que les prolongements sont presque parfaitement réguliers.

En résumé, il existe dans le système nerveux central et ses annexes, de la congestion, des hémorrhagies, de l'infiltration embryonnaire et les cellules nerveuses sauf peut-être celles de l'écorce cérébrale sont altérées. On peut dire qu'il s'agit d'une méningo-encéphalo-myélite diffuse légère avec altérations des cellules nerveuses prédominant dans les cellules de Purkinje du cervelet et les grosses cellules des noyaux moteurs bulbaires.

II

Après cette longue description des lésions, les faits que j'ai observés sur leur distribution suivant le point d'inoculation et la phase de la maladie peuvent être résumés en quelques propositions :

1° 5 *lapins inoculés sous la dure-mère ayant succombé à la maladie, début de la paralysie par les membres postérieurs.* — Les lésions sont bien marquées partout, avec les différences

(1) Cf. Ranvier, *loc. cit.*, p. 832 et suiv.

générales suivant les régions indiquées dans le chapitre précédent. Chez l'un des cinq, les hémorrhagies étaient beaucoup plus nombreuses, beaucoup plus étendues que chez les autres.

2° *1 lapin inoculé dans la chambre antérieure de l'œil ayant succombé à la maladie, début de la paralysie par les membres antérieurs.* — Même distribution. Les altérations paraissent aussi prononcées au niveau du renflement lombaire qu'au niveau du renflement cervical.

3° *1 lapin inoculé dans le sciatique ayant succombé à la maladie, début de la paralysie par le membre inoculé.* Même distribution que dans les cas précédents, mais cellules de Purkinje moins altérées

4° *1 lapin inoculé sous la dure-mère, sacrifié alors qu'il pouvait faire quelques pas encore, début de la paralysie par les membres postérieurs.* Infiltration leucocytique moindre dans la moelle lombaire que dans la moelle cervicale.

5° *1 lapin inoculé dans le sciatique, sacrifié tout à fait au début de la parésie.* Même distribution générale que dans (3°), mais l'infiltration leucocytique est peut-être moins marquée au niveau de la moelle lombaire qu'au niveau de la moelle cervicale; lésions cellulaires dans la moelle rares et légères, lésions cellulaires marquées dans le cervelet et le bulbe.

6° *1 lapin inoculé dans le sciatique, sacrifié le troisième jour après l'inoculation.* J'ai trouvé dans la moelle lombaire quelques cellules rondes de nouvelle formation, réunies par groupes, un peu d'infiltration embryonnaire dans la paroi vasculaire. Pas de lésions de la moelle cervicale et du bulbe.

7° *1 lapin inoculé dans les veines, sacrifié dès le début de la paralysie par les membres antérieurs.* Infiltration leucocytique, lésions cellulaires très peu prononcées dans la moelle lombaire et la moelle dorsale. Lésions nettes dans la moelle cervicale, mais surtout dans le bulbe et le cervelet.

De ces faits, je conclus que les lésions commencent à se produire à l'endroit où arrive le virus (6°), que chez les lapins sacrifiés un jour, deux jours ou davantage avant la mort, les lésions sont plus marquées dans la moelle au point où le virus arrive d'abord (4°, 5°, 7°), que les cellules de Purkinje et les cellules des noyaux moteurs bulbaires sont très sensibles à l'action du virus et peuvent être plus lésées que les cellules de la moelle après l'inoculation dans le sciatique (3°, 5°).

CHAPITRE IV

Le fonctionnement du système nerveux chez le lapin rabique. — Rapports entre l'état et le fonctionnement.

Est-ce que les changements que j'ai décrits dans le système nerveux expliquent la production des symptômes de la rage paralytique du lapin? Expliquent-ils la succession de ces symptômes? Pour chercher réponse à ces deux questions, j'ai tiré parti des nombreux travaux parus et fait moi-même des recherches sur quelques points.

I

Le symptôme essentiel de la rage paralytique du lapin est, ainsi que l'indique le nom de la maladie, la paralysie. Lorsque le virus a été inoculé sous la dure-mère par le procédé de Pasteur, au bout d'un certain nombre de jours, sept au minimum, apparaît une parésie légère des membres postérieurs qui rapidement augmente d'intensité en même temps

qu'elle s'étend d'arrière en avant. Dans les dernières heures de la vie, l'animal est couché, incapable de tout mouvement spontané, de temps à autre agité par des secousses convulsives; il ne suffit pas de le pincer, il faut peser fortement sur l'un de ses membres ou sur sa queue pour obtenir une faible réaction.

Pour expliquer une paralysie aussi prononcée, ne doit-on pas, en se plaçant à un point de vue purement physiologique, admettre la suppression presque complète des cellules motrices ou une interruption des conducteurs de l'influx nerveux? Et alors il semblerait qu'il dût exister des lésions destructrices systématiques des éléments. Les expériences que M. le professeur Ferré a faites en 1889 montrent qu'il ne saurait en être ainsi (1).

M. Ferré a excité par le courant induit les centres moteurs corticaux chez des lapins rabiques paralysés, et dans tous les cas il a vu que les muscles correspondant aux centres excités se contractaient; il a sectionné un des sciatiques et dans tous les cas il a obtenu des mouvements généraux par l'excitation du bout central, des mouvements du membre par l'excitation du bout périphérique. J'ai répété ces expériences, j'en ai fait de nouvelles du même ordre, les résultats ont été les mêmes.

1° Sur huit lapins, tous atteints, trois à la dernière période de la rage paralytique, c'est-à-dire remuant à peine lorsque je pressai du pied sur la queue, j'ai mis à nu l'écorce cérébrale et excité les zones motrices : toujours et sans que le courant induit utilisé fut très fort, j'ai obtenu des mouve-

---

(1) Communication à l'Académie des sciences, septembre 1889.

ments localisés (1) des différents membres et de la tête. Dans plusieurs cas, il m'a paru que, pour des courants un peu faibles les membres postérieurs réagissaient moins vivement que les membres antérieurs et que la tête. En enfonçant profondément l'excitateur vers la région capsulaire, j'ai obtenu des réactions générales violentes avec des courants qui, appliqués sur l'écorce, s'étaient montrés insuffisants;

2° Sur deux de ces lapins : *a)* j'ai ensuite mis à nu et sectionné l'un des sciatiques. Pendant l'opération, réactions générales assez vives de l'animal. L'excitation du bout central par un pincement délicat ou par le courant induit a déterminé des mouvements généraux violents, des mouvements faibles dans le membre correspondant, des cris de l'animal, l'excitation du bout périphérique, une vive contraction de la patte.

b) J'ai sectionné la moelle à la région dorsale et excité les cordons mécaniquement ou par courant induit : d'abord dans le segment antérieur, les pattes antérieures et la tête se sont agités violemment, l'animal a crié, puis dans le segment postérieur, les deux membres postérieurs, l'intact particulièrement et la queue se sont contractés. De nouveau j'ai excité le bout central du sciatique sectionné, des mouvements se sont produits dans le membre du côté opposé et la queue;

3° Pour savoir quel est le pouvoir réflexe de la moelle du lapin atteint de rage paralytique, j'ai imaginé de rechercher les effets produits par l'injection d'une solution de sulfate de strychnine. L'expérience a été faite sur deux lapins; comme

---

(1) Ou du moins si les deux membres symétriques se contractaient en même temps, les mouvements étaient plus intenses dans le membre du côté opposé à l'hémisphère excité.

les résultats ont été semblables dans les deux cas, je rapporte une seule observation :

21 avril 1894. — Lapin inoculé le 11 avril sous la dure-mère, actuellement au troisième jour de sa paralysie, très atteint, couché sur le côté, bougeant un peu les membres lorsque je pince fortement la queue. Poids : 1 kil. 440. Injection sous la peau de l'abdomen d'une solution de 1/2 milligramme de sulfate de strychnine. Après une ou deux minutes, contractures limitées à un membre, contractions fibrillaires, puis peu à peu les contractures s'étendent, apparaissent des crises de convulsions générales, suivies de contractures partielles ou générales, en particulier d'opisthotonos très nets. Un léger choc sur l'animal, un coup de pied sur le plancher près de lui provoque une crise. En même temps dilatation pupillaire qui atteint son maximum dix minutes environ après l'injection, puis diminue ; hypersécrétion salivaire très marquée. Une demi-heure après l'injection, les accidents n'ont pas fini. L'animal est resté tout le temps couché sur le même côté du corps.

De cet ensemble d'expériences, il semble résulter que chez le lapin atteint de rage paralytique, il n'est pas une des parties du système nerveux central ou périphérique qui ne puisse fonctionner sous l'influence d'une excitation anormale. On peut aller plus avant : Sous l'influence d'une excitation anormale, le fonctionnement des organes nerveux est-il égal chez le lapin rabique et chez le lapin sain ? Pour le savoir, j'ai excité les centres moteurs chez un animal sain et chez un animal paralysé et cherché le courant minimum nécessaire pour obtenir des mouvements. L'expérience a été faite le 15 décembre 1894.

Le lapin rabique, au troisième jour de la paralysie, était couché, incapable de tout mouvement spontané, de temps en temps atteint de convulsions, réagissant lorsqu'on pinçait les pattes antérieures, réagissant très peu, presque pas du

tout lorsqu'on pinçait les pattes postérieures. Je mis à nu l'écorce cérébrale sur les deux animaux et les laissais reposer plus d'une heure, puis j'excitai l'écorce par le courant induit. Une série d'excitations était ainsi appliquée chaque fois. L'intensité du courant a été appréciée approximativement sur l'appareil par l'inverse de la distance entre la bobine induite et la planchette contre laquelle appuie la bobine inductrice. J'ai constaté que les muscles pouvaient se contracter lorsque l'éloignement maximum était le suivant :

	Sur le lapin normal	Sur le lapin rabique
	—	—
Pour les membres postérieurs.	9 centimètres	7 centimètres
Pour les membres antérieurs..	8 cent. 1/2	8 »
Pour la tête.....	9 cent. 1/2	9 »

Par conséquent l'excitabilité de l'écorce est un peu diminuée chez le lapin rabique paralysé. Je remarque que, lorsque je dis l'excitabilité de l'écorce cérébrale, j'emploie une expression imposée par l'usage, mais erronée, car la nécessité d'employer des courants plus intenses pour obtenir les mêmes effets, peut tenir d'une façon générale à une modification de n'importe lequel des éléments qui relient les cellules de l'écorce aux muscles excités ou à une modification de ces muscles eux-mêmes. Un changement léger de ces éléments peut, en effet, rendre insuffisant l'influx nerveux, juste suffisant auparavant.

Pour compléter l'expérience, j'aurais dû rechercher le pouvoir réflexe de la moelle sectionnée au-dessous du bulbe, mais le procédé employé, déjà bien grossier pour l'étude de l'excitabilité de l'écorce cérébrale devenait ici tout à fait insuffisant, car dans mes expériences, j'avais obtenu des

réflexes très nets par des excitations bien faibles. J'aurais obtenu des résultats précis en mesurant le temps perdu du réflexe ; mais je n'avais pas préparé les appareils nécessaires, et depuis, je n'ai pu répéter l'expérience.

Quoi qu'il en soit, de tous ces faits il m'est permis de conclure que dans la rage paralytique les éléments du système nerveux de la vie de relation ont conservé la possibilité de fonctionner, que par conséquent, il ne saurait exister de destruction systématique, ni même de lésions très prononcées de ces éléments, ce qu'a montré, d'ailleurs, l'étude histologique, exposée au chapitre précédent. Comment alors la paralysie ? De la même manière que la paralysie chloroformique, par des modifications qni diminuent la sensibilité de la cellule, en sorte que les excitations normales ne suffisent plus à la faire fonctionner.

Les symptômes sympathiques peuvent être expliqués de la même manière : la strychnine produit comme à l'état normal la dilatation des pupilles, l'hypersécrétion salivaire. Cela résulte encore de deux expériences inédites que M. le professeur Ferré m'a communiquées.

1· L'excitation du sympathique produit sensiblement les mêmes effets chez le lapin rabique paralysé que chez le lapin normal.

2° L'excitation du bout central du nerf de Cyon sectionné abaisse la tension sanguine à peu près comme à l'état normal. Cela est manifeste dans les tracés ci-contre de la pression dans la carotide. L'expérience a été faite le 1er août 1891, sur un lapin inoculé dans la chambre antérieure de l'œil neuf jours auparavant, alors au deuxième jour de la paralysie. On remarquera seulement que, lorsque les excitations sont répétées, rapidement l'effet produit diminue.

La paralysie, les troubles bulbaires (élévation puis abais-

Fig. I.

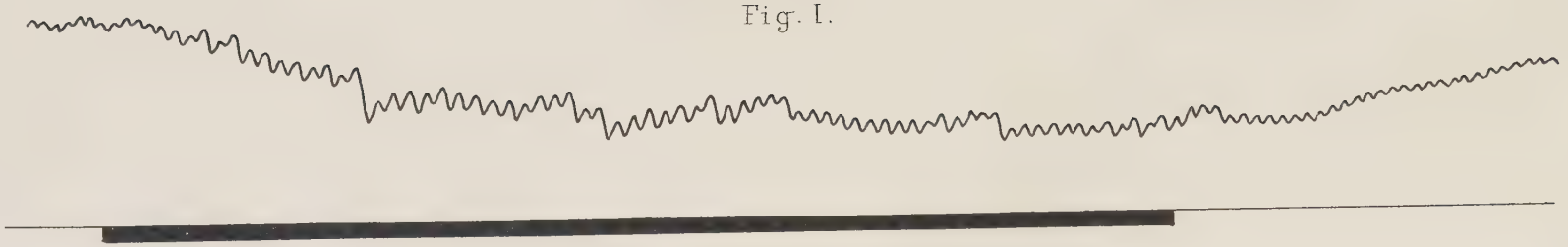


Fig. II.

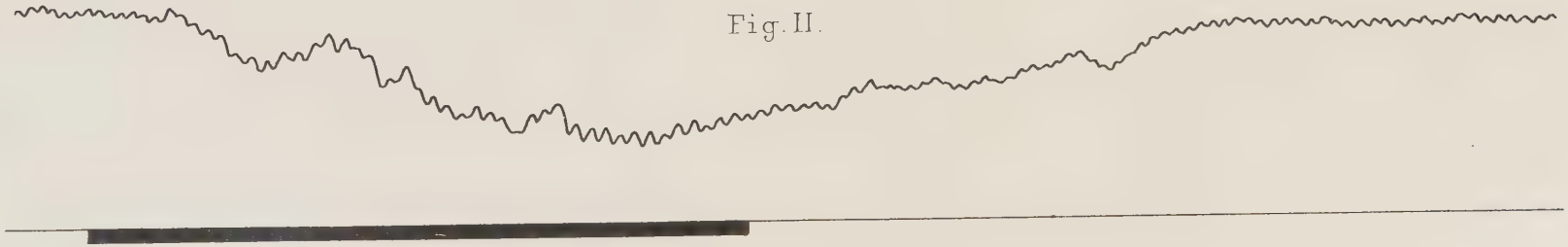


Fig. III.

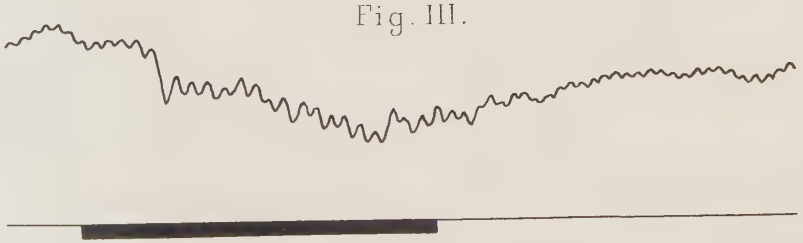
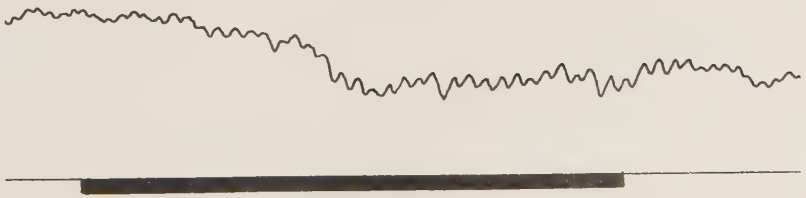


Fig. IV.



sement de la température, modification du rythme respiratoire, polyurie, etc.) s'expliquent bien par des troubles des cellules nerveuses. Les convulsions paraissent dues à une autre cause. Déjà dans les premières expériences j'avais noté que, pendant la trépanation, l'animal était pris de secousses convulsives. La comparaison entre un animal rabique et un animal sain (1) me permit de remarquer que tandis que chez le second le pincement, le tiraillement de la dure-mère n'avaient aucun effet, chez le premier ils étaient suivis de réactions violentes, de cris et de plus de convulsions, même de véritables accès épileptoïdes durant assez longtemps, une demi-minute environ. Ceci est en rapport avec les lésions de congestion et d'irritation que j'ai trouvées dans les méninges. Ainsi l'anatomie pathologique du système nerveux paraît rendre compte de tous les symptômes d'origine nerveuse.

II

De prémisses relatives au lapin, j'ai, dans le paragraphe précédent, tiré des conclusions relatives au seul lapin; toutefois il est au moins vraisemblable qu'elles pourraient être étendues aux autres animaux atteints de la rage paralytique, voire même de de la rage furieuse, puisque cette forme ne diffère de la première que par un rapport inverse entre la durée des deux phases de la maladie : excitation et dépression. Ici je me vois obligé de sortir un peu de mon sujet, de rappeler ce qui se passe chez d'autres animaux, parce qu'on a donné de la succession des symptômes de la

(1) Expérience du 5 décembre 1894 (v. plus haut).

rage une explication valable pour tous les cas, appuyée sur des faits précis, mais que je vais montrer insuffisante.

Presque toujours la rage évolue chez l'homme sous la forme furieuse. La division de sa marche en trois périodes indiquée par Brouardel est devenue classique : 1° Prodromes. Douleurs irradiant de la cicatrice. Troubles intellectuels, particulièrement mélancolie. Vers la fin, apparition des troubles bulbaires : élévation de la température, un peu de spasme glosso-pharyngien. 2° Etat. Irritation cérébro-bulbaire : agitation allant jusqu' au délire et à la fureur, hydrophobie, respiration anxieuse. 3° Paralysie, dépression, convulsions, mort.

Ygouf a réuni dans sa thèse (1) toutes les observations de rage paralytique qu'il a pu trouver.

Vingt-trois seulement me paraissent bien nettes : je les ai résumées et comparées. J'en retiens les faits généraux suivants: On trouve tous les intermédiaires entre la forme furieuse et la forme nettement paralytique. La période de paralysie qui, le plus souvent marque la terminaison de la rage furieuse peut en effet commencer plus tôt, empiéter sur les autres périodes jusqu'à devenir primitive. Le plus souvent la paralysie commence avec les premiers phénomènes cérébraux ou bulbaires : mélancolie, difficulté d'avaler ; mais ceux-ci passent inaperçus, elle domine la scène. En général, elle débute par la partie mordue et s'accompagne de douleurs irradiant du lieu de la morsure ; d'abord légère, elle s'accentue rapidement jusqu'à devenir complète, et en même temps envahit le membre du même côté ou le membre symétrique, puis se généralise. A ce moment les symptômes cérébraux ou bulbaires ont déjà paru, la fin est proche.

---

(1) *Essai sur la rage paralytique*, Paris, 1887.

Cette évolution régulière est loin d'être constante : dans des morsures de la tête, on voit la paralysie débuter par les membres inférieurs ou les membres supérieurs, dans des morsures des membres supérieurs, par les membres inférieurs. La forme de la paralysie est également variable : le plus souvent flasque, elle peut s'accompagner de raideur, la sensibilité en général intacte, a été trouvée diminuée, les réflexes rotuliens sont parfois abolis même alors que les les membres ont encore leur motilité. La rage paralytique chez l'homme est dans les deux tiers des cas consécutive à des morsures des membres supérieurs, moins souvent à des morsures de la tête ou des membres inférieurs.

Ces deux formes se rencontrent et peuvent être produites expérimentalement chez les autres animaux.

Le chien a, en général, la rage furieuse. L'inoculation intra-veineuse est le procédé expérimental qui permet de lui donner le plus facilement la rage paralytique (Pasteur).

L'inoculation en série du virus rabique au lapin, produit en général la rage paralytique. Toutefois, avec des virus particulier, C. Helman et Roux (1) ont pu, chacun une fois, obtenir la rage furieuse en série. Mais la forme paralytique est la plus intéressante ; elle a donné lieu à un grand nombre d'expériences. Je dois y insister.

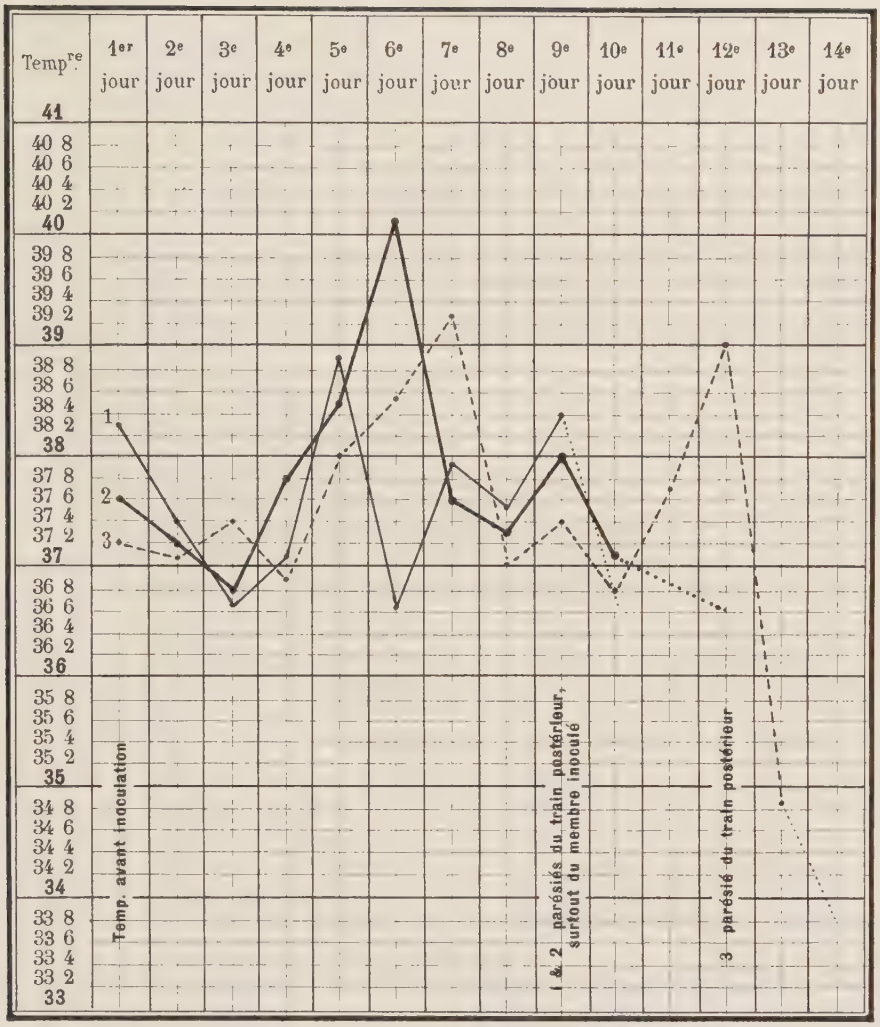
Elle est donnée sûrement par inoculation sous la dure-mère, presque sûrement par inoculation dans la chambre intérieure de l'œil, dans les veines ; au moins 75 fois sur 100, par inoculation dans les nerfs, dans la peau, dans les muscles. D'après C. Helman, l'inoculation bien limitée dans le tissu cellulaire

(1) Leurs travaux, ainsi que ceux des auteurs cités dans les pages qui suivent, ont été publiés ou résumés, dans les *Annales de l'Institut Pasteur*. C'est là que j'ai puisé.

sous-cutané ou le péritoine, est inefficace. Ce dernier point est discuté. On a étudié surtout la rage paralytique produite par l'injection sous-dure-mérienne d'un virus rendu fixe par de nombreux passages successifs de lapin à lapin. L'évolution est alors très régulière. Les premiers symptômes apparaissent au 5e jour, au 4e avec les virus les plus exaltés (Ferré). C'est une élévation de température durant deux jours et atteignant en moyenne 1°5 (Högies, Ferré) et une accélération de la respiration (Ferré). Après le 6e jour, la température baisse, la respiration se ralentit jusqu'à la mort. Presqu'en même temps, commencent l'amaigrissement et la polyurie. Le 7e jour ou le 8e, les membres postérieurs sont manifestement parésiés, puis la paralysie s'étend et progresse jusqu'à la mort qui survient le 9e ou le 10 jour. Rarement les membres antérieurs sont atteints les premiers.

Dans le cas d'inoculation intra-nerveuse, les symptômes sont les mêmes, mais leur succession est un peu différente. Elle a été étudiée surtout par Di Vestea et Zagari. Blasi et Russo-Tavelli. La durée d'inoculation moyenne est de neuf jours. La paralysie commence par le membre inoculé, devient une paraplégie et se généralise. Dans le cas d'inoculation dans le médian, l'élévation de température continue au début de la paralysie. De mon côté, j'ai cherché la courbe de la température lorsque l'inoculation est faite dans le sciatique. Mes expériences ont porté sur trois lapins ; elles m'ont donné les courbes ci-contre que j'ai superposées pour qu'on en voie mieux l'élément constant.

Elles montrent qu'il y a, avant l'apparition de la paralysie, une élévation de la température qui est maxima au 5e, au 6e, au 7e jour pour des lapins ayant survécu 11, 12, 14 jours à l'inoculation. La durée de l'élévation est en rapport avec la durée de la maladie. La température est au moins normale



1 Est mort dans la nuit du 11e au 12e jour; le 10e jour la température n'atteignait pas 36° 6, degré inférieur du thermomètre employé, le 11e jour je n'ai pu prendre la température

2 Est mort dans la nuit du 12e au 13e jour; le 12e jour la température n'atteignait pas 36° 6.

3 Est mort dans la nuit du 14e au 15e jour; le 14e jour la température n'atteignait pas 33° 6, degré inférieur d'un nouveau thermomètre.

lorsqu'apparaissent les premiers symptômes de la paralysie; mais à partir de ce moment, elle baisse rapidement.

Après l'inoculation dans les veines, la maladie évolue de manières diverses; la paralysie commence, soit par les membres antérieurs, soit par les membres postérieurs.

A ces évolutions diverses de la rage, les expérimentateurs ont donné pour cause la propagation du virus rabique dans la substance nerveuse. A mesure que le virus s'étend, disent-ils, il lèse les éléments nerveux, et les symptômes se succèdent dans l'ordre où ces éléments sont atteints. La propagation du virus rabique dans la substance nerveuse, est un fait que les recherches de Di Vestea et Zagari ont établi ; bien plus, il semble résulter des recherches de Roux, C. Helman, qu'introduit dans la peau, les muscles, le tissu cellulaire, etc., par morsure ou inoculation, le virus ne peut aller aux centres par une autre voie. Expérimentalement, cette hypothèse, la succession des symptômes parallèle à l'extension du virus, repose sur ce fait que les symptômes bulbaires chez le lapin inoculé sous la dure-mère, commencent au moment où le bulbe devient virulent (Ferré). Cliniquement, elle explique le début très fréquent de la paralysie par le membre inoculé accidentellement ou expérimentalement, la persistance de l'élévation de température au moment où apparaît la parésie, chez le lapin inoculé dans le sciatique ou dans le médian; elle paraît expliquer aussi l'ordre d'apparition des symptômes de la rage furieuse chez l'homme : troubles cérébraux, troubles bulbaires, et en dernier lieu, paralysie. Au surplus, elle est si bien justifiée que, dès 1872, Duboué (de Pau), était conduit, par la clinique, à admettre la propagation du virus rabique par les nerfs. Pourtant, il est certains faits essentiels dont elle ne rend pas compte, et en particulier les suivants :

1° Pourquoi l'homme a-t-il tantôt la rage furieuse et tantôt la rage paralytique? J'insiste sur ce point, parce que Di Vestea et Zagari ont dit : l'homme a le plus souvent la forme furieuse de la rage, parce que cette maladie éclate chez lui le plus souvent après une morsure à la tête ou aux membres supérieurs, que le virus est transporté directement au bulbe; il n'en est pas de même dans les morsures des membres inférieurs. Et ils ont cité, à l'appui, de cette opinion, trois observations. En comparant les 23 observations que contient la thèse de Ygouf, j'ai trouvé, au contraire, que la forme paralytique succède à une morsure des membres supérieurs dans plus des deux tiers des cas. Je précise : la rage paralytique a succédé 15 fois à des morsures des membres supérieurs seuls, 2 fois à des morsures des membres inférieurs, 3 fois à des morsures de la tête, 3 fois à des morsures en plusieurs régions et dans deux des trois derniers cas (morsure à la tête et à l'avant-bras droit, à la main gauche et aux deux cuisses), la paralysie a commencé par les membres supérieurs. Le rapport entre ces nombres diffère peu de celui qu'on a donné pour l'étiologie de la rage furieuse. La thèse de Di Vestea et Zagari n'est pas justifiée par ces faits.

Pour expliquer ces faits, il semble que l'on doive prendre en considération d'autres phénomènes : *a)* la résistance de l'espèce et de l'individu; l'homme, le chien, plus résistants, ont le plus souvent la rage furieuse, le lapin a plus souvent la rage paralytique, et il est à remarquer que l'augmentation de résistance doit porter particulièrement sur les cellules qui président à la motricité, ce que l'anatomie pathologique devrait permettre de vérifier; *b)* la qualité du virus, la possibilité avec des virus particuliers d'obtenir la rage furieuse en série chez le lapin, en est une preuve.

2° La théorie que je discute ne rend pas compte de

toute l'évolution de la rage paralytique chez le lapin. Pourquoi lorsque l'inoculation a été faite sous la dure-mère, comme lorsqu'elle a été faite dans le sciatique, la paralysie débute-t-elle presque toujours par les membres postérieurs ? Pourquoi lorsque l'inoculation a été faite dans le médian et particulièrement dans le sciatique plus éloigné du bulbe, l'élévation de température commence-t-elle avant la paralysie ?

En résumé, de cette longue discussion il résulte que les faits expérimentaux qu'on a invoqués pour expliquer la succession des symptômes dans la rage rendent compte d'une partie des phénomènes, non de tous (1). Je dois me demander si l'anatomie pathologique concorde complètement avec la symptomatologie.

Dans la rage paralytique du lapin qui m'occupe spécialement la succession des symptômes dépend du lieu d'inoculation, mais les premiers symptômes sont toujours des symptômes bulbaires et la paralysie a tendance à débuter par les membres postérieurs. Or la conclusion du second paragraphe du chapitre précédent est que les lésions commencent au point où le virus pénètre dans les centres nerveux, que les cellules des noyaux moteurs bulbaires sont particulièrement sensibles à l'action du virus et dans un cas, après inoculation dans le sciatique, les cellules bulbaires étaient nettement altérées alors que les cellules de la moelle l'étaient à peine. Ceci explique bien, d'une part, le rapport de l'évolution de la maladie avec le mode d'inoculation, d'autre part le début constant par des troubles bulbaires.

La comparaison de la moelle lombaire et de la moelle cervi-

(1) Cependant ne semble-t-il pas résulter de diverses expériences que le bulbe du lapin set le lieu d'élection du virus rabique.

cale des lapins rabiques ne m'a pas montré que les lésions cellulaires tendent à prédominer dans la première, mais peut-être la tendance de la paralysie à débuter par les membres postérieurs dépend-elle de lésions de l'écorce cérébrale que je n'ai su déceler. D'autre part il se produit toujours, dès les premières périodes de la maladie, des lésions très fortes au niveau des cellules de Purkinje; aucun symptôme ne paraît lié à cette altération.

CHAPITRE V

Sur la pathogénie des lésions

Il est démontré que dans les maladies infectieuses microbiennes les lésions sont produites par divers mécanismes : action directe des microbes, action chimique des toxines qu'ils sécrètent, phagocytose, chimiotaxie. Quoiqu'on ignore même s'il existe un microbe de la rage, il est possible de rechercher si l'action de substances chimiques et si la chimiotaxie interviennent dans la production des altérations des tissus. L'étude des toxines a été tentée, mais jusqu'ici elle a donné peu de résultats. Je me suis proposé d'entreprendre des recherches sur la chimiotaxie.

Pour arriver à connaître quel rôle jouent les phénomènes chimiotactiques d'une façon un peu complète, je concevais une série de neuf expériences qui m'auraient appris comment se comportent les leucocytes des lapins rabique, vacciné et normal vis-à-vis de la substance nerveuse des lapins rabique, vacciné et normal. Les répétant plusieurs fois j'eus obtenu des résultats précis, probablement intéressants à comparer. Le temps m'a manqué je n'ai pu vacciner de lapins et je

n'ai pu faire qu'une fois les quatre expériences qui restaient possibles.

J'ai employé le procédé indiqué par Gabritchevsky (1).

La substance nerveuse a été préparée comme lorsqu'elle doit servir à des inoculations rabiques : broiement de la moelle allongée d'abord seule, puis additionnée d'un peu d'eau stérilisée, toutes précautions antiseptiques ayant été prises. Du liquide sirupeux ainsi obtenu, d'une part avec la substance nerveuse d'un lapin normal, d'autre part avec la substance nerveuse d'un lapin rabique inoculé sous la dure-mère neuf jours auparavant, presque complètement paralysé, j'ai rempli des tubes capillaires stérilisés de 2 centimètres 1/2 à 3 centimètres de longueur, dont j'ai fermé ensuite une extrémité à la lampe. Puis, sur les oreilles de deux lapins vivants l'un normal, l'autre rabique, au huitième jour de sa maladie, après avoir coupé les poils et lavé la peau au sublimé, j'ai pratiqué, au moyen d'une aiguille stérilisée à la flamme, un pertuis dans le tissu cellulaire sous-cutané. J'ai introduit trois tubes capillaires dans chaque canal, mettant à l'oreille gauche la substance nerveuse normale, à l'oreille droite la substance rabique, et, au moyen d'une goutte de collodion, j'ai fermé la petite plaie. Après vingt-quatre heures j'ai enlevé les tubes et en ai fait l'examen. Dans les douze, les résultats ont été négatifs : pas de bouchon leucocytique à leur extrémité et pas de leucocytes ou seulement deux, trois isolés sur des préparations colorées au carmin.

Je me garderai bien de tirer de cette expérience unique des conclusions générales. Encore, si j'avais été très habitué à ces expériences délicates, je le pourrais à la rigueur ; mais

---

(1) Sur les propriétés chimiotactiques des leucocytes. (*Ann. de l'Inst. Pasteur 1891.*)

c'était la première fois que je les tentais, il est bien possible que j'aie mal procédé et que ce défaut ait complètement changé les résultats. Je dois me contenter de faire remarquer l'intérêt d'une étude de ce genre.

Toutefois je ne serais pas étonné que les résultats généraux d'une série d'expériences diffèrent très peu de ceux que j'ai obtenus. C'est que les lésions du système nerveux du lapin rabique ne révèlent pas une issue violente des leucocytes hors des vaisseaux. Au contraire il n'est pas une maladie infectieuse où la diapédèse ait un rôle moins important. J'observe qu'il s'agit du lapin, animal très peu résistant. Et cela nous explique l'évolution de la maladie. Chez l'immunisé, des conditions spéciales peuvent agir sur le virus, mais, dès que les premiers symptômes se sont manifestés, l'issue est fatale pour un être qui ne se défend pas.

CONCLUSIONS

Les conclusions les plus générales que je puis tirer de cet ensemble de recherches sont les suivantes :

1° Il existe dans la rage paralytique du lapin des lésions du système nerveux central consistant en une méningo-encéphalo-myélite diffuse légère. Les modifications des cellules paraissent dépendre de deux processus principaux : la formation de vacuoles, la dégénérescence granuleuse. Il n'y a de lésion systématique des cellules nerveuses que dans la couche de Purkinje du cervelet ;

2° Les lésions commencent à se produire au point où le virus pénètre dans les centres et se propagent à partir de ce point. Les cellules de Purkinje et les cellules motrices des noyaux bulbaires sont particulièrement sensibles à l'action du virus rabique ;

3° Même à la période la plus avancée de la rage paralytique, les différentes parties du système nerveux sont capables de fonctionner sous l'influence d'une excitation anormale.

Il y a accord entre l'état et le fonctionnement du système nerveux ;

4° L'ordre de succession des symptômes dans la rage paralytique dépend du lieu d'inoculation, mais les premiers symptômes sont toujours des symptômes d'origine bulbaire, la paralysie a tendance à débuter par les membres postérieurs. La répartition des lésions explique la variation de la marche de la maladie suivant le lieu d'inoculation et l'apparition primitive des troubles bulbaires ;

4° Les phénomènes chimiotactiques ne paraissent pas intervenir dans la production des lésions. Ce fait expliquerait le peu de résistance que le lapin offre à la rage.

Bordeaux, le 18 janvier 1895.

Vu, bon à imprimer :
Le Président de la Thèse,
D· G. FERRÉ.

Vu : *Pour le Doyen,*
l'Assesseur,
F. JOLYET

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 18 janvier 1895,
Le Recteur :
A. COUAT.

Bordeaux. — Imprimerie du Midi, P. CASSIGNOL, 91, rue Porte-Dijeaux.

EXPLICATION DES FIGURES DE LA PLANCHE III

Mon bon camarade Prouvost a fait de quelques-unes de mes préparations des figures coloriées qui en rendent fidèlement les différentes teintes. D'après elles a été gravée la planche ci-contre, des nuances de gris représentant les couleurs.

Fig. I. — Corne antérieure de la moelle lombaire d'un lapin mort de la rage paralytique après inoculation dans le sciatique gauche. Durcissement au Fol. Vue à un grossissement moyen. Le stroma a été schématisé. Le protoplasma des cellules est inégalement coloré, une cellule montre une énorme vacuole, c'est une véritable bulle.

Fig. II. — Trois cellules prises dans des préparations différentes de moelle cervicale. Vues à un fort grossissement (7 Leitz). 1. Dégénérescence granuleuse à un stade peu avancé. 2, 3. Formation de vacuoles.

Fig. III. — Grandes cellules du bulbe, près du bec du calamus scriptorius. Lapin mort de la rage paralytique après inoculation sous la dure-mère. Durcissement à la liqueur de Muller. Les cellules montrent une dégénérescence granuleuse avancée, elles présentent des vacuoles. Ce qui reste du protoplasma est inégalement coloré; dans l'ensemble il l'est beaucoup moins que le stroma.

Fig. IV. — 1. Une circonvolution du cervelet d'un lapin mort de la rage après inoculation sous la dure-mère. Durcissement à la liqueur de Muller. La couche de Purkinje, très large, a un aspect vacuolaire, çà et là sur les travées quelques grains, le reste de cellules de Purkinje. Dans la couche des grains, des vacuoles restées complètement incolores. — 2. Cervelet normal. Les espaces arrondis que l'on voit dans la couche des grains sont légèrement teintés, non incolores. Sur les préparations ils sont colorés à l'acide picrique ou à l'éosine.

Fig. V. — Préparations par la méthode de Golgi. — 1. Une grande cellule du bulbe. — 2. Une petite cellule pyramidale de l'écorce cérébrale.

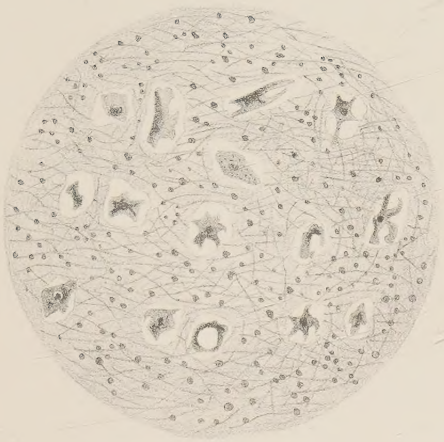


Fig. I.

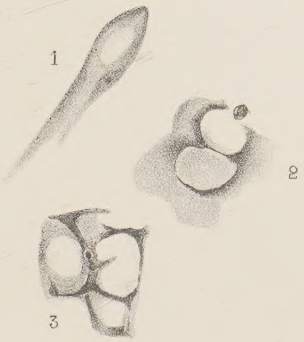


Fig. II.

Fig. III.

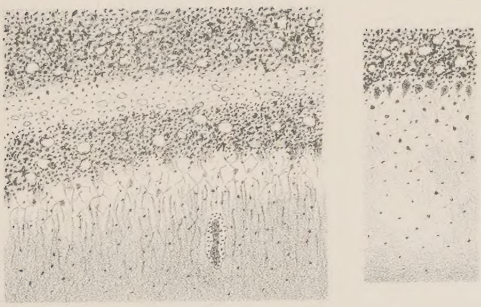


Fig. IV.

Fig. V.

M. Prouvost . f.

Lith. Prosper Charneau, Bordeaux.